

후천성 재생불량성빈혈의 세포유전학적 소견

이경아 · 김선희

성균관의학대 삼성서울병원 임상병리학과교실

Cytogenetic Findings in Patients with Acquired Aplastic Anemia

Kyung-A Lee, M.D. and Sun Hee Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, School of Medicine Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Background : Cytogenetic abnormalities have been described in a few patients with otherwise typical aplastic anemia. The possible clonal nature of this disease is a controversial issue.

Methods : We analyzed bone marrow samples from 57 acquired aplastic anemia patients. Cytogenetic studies were performed using the standard G-banding with trypsin-Giemsa staining. For 18 patients who showed neither analyzable mitotic cells nor more than 5 metaphases in the conventional chromosome analysis, the interphase FISH analysis was performed using CEP 8 and 7 for the detection of trisomy 8 and monosomy 7, which are the most commonly reported chromosomal abnormalities in patients with aplastic anemia.

Results : Of the 57 aplastic anemia patients, 10 patients (17.5%) had chromosomal abnormalities at the time of diagnosis. The chromosomal abnormalities were as follows: 3 cases of trisomy 8, and one case each of trisomy 8 and 9, t(8; 21), inv (16), t(4;14), t(X;19), del(10), and monosomy 10. One patient with trisomy 8 showed a persistent chromosomal abnormality after immunosuppressive therapy and evolved into the myelodysplastic syndrome after 53 months.

Conclusions : The frequency of the chromosomal abnormalities in acquired aplastic anemia at diagnosis seems to be higher than those in previous studies on the Caucasian population. A proportion of acquired aplastic anemia may be associated with the lineage-commitment progenitor cell defect and has the potential for a myeloid-specific leukemical evolution. (*Korean J Clin Pathol* 2001; 21: 240-5)

Key words : Aplastic anemia, Chromosomal abnormalities, Trisomy 8, t(8;21), inv(16)

서 론

재생불량성빈혈(aplastic anemia)은 말초혈액의 범혈구감소증과 골수의 세포충실도 감소를 특징으로 하는 혈액질환으로, 우리나라를 비롯한 아시아 국가들에서 일년에 발생하는 재생불량성빈혈 환자는 인구 백만명 당 11명으로 미국이나 유럽의 2.2에 비해

높은 빈도로 관찰되는 것으로 보고된 바 있다[1]. 재생불량성빈혈은 형태학적으로 비교적 일정한 특징을 가지고 있지만, 조혈모세포의 양적 결함, 미세환경의 이상, 면역작용에 의한 골수기능의 억제 및 유전적 결함 등 복합적인 병인에 의해 설명되고 있지만 주된 병태생리학적 기전은 환경요인에 의해 유발되는 자가 면역 반응으로 설명되고 있다. 즉 화학물질, 약물 및 바이러스 등의 환경요인이 항원으로 작용하여 조혈모세포 표면에 비정상적인 단백을 표현하게 하여 T-림프구를 활성화시키므로써, 조혈세포가 자가면역 반응에 의해 파괴된다. 특히 이러한 T-림프구 자극이 만성적으로 지속될 경우, 면역반응을 위한 세포 인식이 잘 이루어지지 않거나, 세포사멸에 저항성을 가진 조혈모세포로의 클론성

접 수 : 2001년 4월 19일 접수번호 : KJCP1489
수정본접수 : 2001년 6월 28일
교 신 저 자 : 김 선 희
우 134-710 서울시 강남구 일원동 50
삼성서울병원 임상병리과
전화 : 02-3410-2704, Fax : 02-340-2719
E-mail : sunnyhk@smc.samsung.co.kr

변화를 초래하므로써, 재생불량성빈혈의 일부는 발작성야간성혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)나 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)와 같은 클론성 혈액질환으로 전환될 수 있다는 것이다[2]. 이와 같은 면역 반응은 재생불량성빈혈의 병인론에서 매우 중요할 뿐 아니라 임상에서도 면역억제제를 중요한 치료제로 사용하고 있는 근거가 된다. 그러나 위에서 언급한 일련의 과정들로 복합적인 재생불량성빈혈의 발생기전을 모두 설명하기는 어려우며, 특히 외부 환경 요인에 반응하는 개인 및 인종별 차이나 재생불량성빈혈에서 관찰되는 클론성 염색체이상 등을 설명하는데는 어려움이 있다.

한편 최근 보고들에서 재생불량성빈혈의 일부는 조혈모세포의 클론성 질환이라는 근거들이 제시되고 있다. 즉 10년 이상 생존하는 재생불량성빈혈의 경우 혈액중양으로 전환되는 증례들이 50%까지 보고되고 있으며[3-8], 염색체 검사 및 분자유전학적 검사를 통하여 클론성이 증명되기도 한다[9-12]. 가장 직접적으로 클론성을 확인할 수 있는 진단 당시 염색체 이상의 빈도는 4-11%로 보고된 바 있다[13, 14]. 그러나 질환의 특성상 충분한 양의 골수세포를 얻기 힘든 경우가 많으며, 급성백혈병과 같은 다른 혈액중양과는 달리 염색체 배양시 분열지수가 높은 아세포를 대상으로 하지 않기 때문에 염색체 이상의 빈도 및 종류에 대한 자료가 부족한 실정이고[15] 따라서 임상적 의의에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다. 지속적인 염색체 이상을 가진 재생불량성빈혈의 경우 혈액중양으로 전환되는 경향이 높아, 재생불량성빈혈의 일부는 골수이형성증후군 또는 발작성야간성혈색소뇨증 등과 같은 조혈모세포의 질적 결함에 의한 클론성 질환으로 생각되고 있다[10]. 그러나 진단 당시 비정상적인 클론이 없었던 재생불량성빈혈에서 혈액중양으로 전환되는 시기에 클론성 변화를 보이는 증례들이 보고되고 있으며 특히 이러한 증례의 경우 골수배양시 집락형성세포 단계에서 7번 염색체의 소실을 관찰할 수 있었다고 보고된 바 있다[16]. 또한 재생불량성빈혈에서 유전적 안정성을 유지하는데 중요한 염색체 부위인 telomere가 전반적으로 짧아져 있다는 보고가 있어[17], 재생불량성빈혈의 일부

는 선천성 염색체절단증후군(chromosome breakage syndrome)과 같이 정상적인 DNA 복구 기전의 이상으로 인해 중양에 예민한 상태가 될 수 있다는 가능성도 제시되고 있다.

이와같이 재생불량성빈혈의 일부는 클론성 질환의 근거를 보이며, 한국인에서 높은 유병률을 가진 혈액질환임에도 불구하고 아직까지 우리나라에서 세포유전학적 소견에 대해서는 보고된 바 없었다. 그러므로 본 연구에서는 후천성 재생불량성빈혈 환자에서 염색체 이상의 빈도 및 종류를 알아보고, 치료효과 및 예후 등 임상소견과의 관련성을 분석함으로써 재생불량성빈혈에서 관찰되는 클론성과 그 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재료

원인 불명의 후천성 재생불량성빈혈 환자(남자:여자=29:28, 중앙치 31세, 연령범위 5-84세) 57명으로부터 얻은 골수 검체를 대상으로 하였다. 재생불량성빈혈의 진단 기준은 골수 생검에서 심한 세포충실도 감소를 보이면서(세포충실도가 25% 미만이거나 25-50%의 세포충실도를 보이면서 조혈세포의 비율이 30% 미만인 경우) 골수 천자상 골수이형성 소견이 관찰되지 않는 경우로 하였으며, 말초혈액 검사에서 과립구 $0.5 \times 10^9/L$ 미만, 혈소판 $20 \times 10^9/L$ 미만이거나 망상적혈구 수치가 1% 미만인 경우로 하였다. 환자군은 특별한 약물을 복용하거나, 직업적으로 화학물질 등에 노출된 과거력 및 간염 등의 바이러스 감염의 병력을 가지지 않은 원인불명의(idiopathic) 후천성 재생불량성빈혈 환자로 선별하였다.

2. 염색체검사

염색체검사를 위한 골수세포의 배양은 유사분열 물질을 사용하

Table 1. Characteristics of 10 aplastic anemia patients with chromosomal abnormalities

Pt no	Age/Sex	Karyotype at Dx	Tx	F/U cytogenetics	Time from Dx (mon)	Evolution to MDS
1	37/F	48,XX,+8,+9[20]	BMT	48,XX,+8,+9[20],46,XY[20] after BMT	5	(-)
2	15/F	47,XX,+8[10]/46,XX[1]	IST	47,XX,+8[15]/46,XX[5]	53	(+)*
3	65/F	47,XX,+8,22pss[20]	CON	ND	16	(-)
4	41/M	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[1]/46,XY[10]	CON	ND	1	(-)
5	12/M	46,XY,inv(16)(p13.1q22)[2]/46,XY[3]	CON	46,XY,inv(16)(p13.1q22)[5]/46,XY[9]	33	(-)
6	29/F	46,X,t(X;19)(p11.2;q11)?c[7]	CON	ND	18	(-)
7	15/F	46,XX,t(4;14)(p10;p10)[4]/46,XX[16]	BMT	46,XY[20] after BMT	35	(-)
8	71/F	46,XX,del(10)(p13)[2]/46,XX[18]	IST	ND	41	(-)
9	55/M	45,X,-Y[6]/45,XY,-10[3]/46,XY[11]	IST	ND	26	(-)
10	26/F	2.5% Trisomy 8 (FISH)	BMT	46,XX[1]/46,XY[19] after BMT	27	(-)

*: Bone marrow findings: Some clusters of megakaryocytes with nuclear atypia and immature granulocytic cells.

Abbreviations: Pt; patients, Dx; diagnosis, Tx; treatment, F/U; follow-up, MDS; myelodysplastic syndrome, BMT; bone marrow transplantation, IST; immunosuppressive therapy, CON; conservative therapy, ND; not done.

지 않은 단기배양법, methotrexate를 이용한 동기화 고정도분염법 및 thymidine 배양법의 세 가지 방법을 동시에 시행하였으며, 제작된 슬라이드는 trypsin을 포함한 Giemsa 용액에 염색한 후 관찰하였다. 핵형표기는 인체 세포유전학 명명법에 관한 국제규약 즉, ISCN (International System For Human Cytogenetic Nomenclature, 1995)의 지침에 따랐다[18].

3. 형광동소보합법(Fluorescence in situ hybridization, FISH)

분석 가능한 분열중기 세포를 얻을 수 없거나, 5개 미만의 세포만을 분석할 수 있었던 18예에 대하여, 재생불량성빈혈에서 가장 검출 빈도가 높은 것으로 보고되어 있는 8번 삼염색체 및 7번 단일염색체 선별을 위하여 형광동소보합법을 시행하였다[19, 20]. 7번과 8번 염색체의 alpha satellite (7p11.1-q11.1, 8p11.1-q11.1) 부위에 대한 CEP 7과 CEP 8 (Vysis Inc., Downers Grove IL, US) 소식자를 사용하여 Jenkins 등[21]이 보고한 방법에 따라 간기세포 FISH를 시행하였다. 간기 세포 500개를 계수하여 7번 염색체의 소실 및 8번 삼염색체를 가진 세포의 비율을 백분율로 나타내었다. 7번 염색체 소실 및 8번 염색체 획득에 대한 정상 범위를 산출하기 위하여 혈액질환이 없는 15예의 골수 검체에서 같은 방법으로 검사를 시행한 후 산출된 정상 범위(mean+3SD)를 기준으로 판정하였다.

4. 치료 후 추적 관찰을 위한 검사

면역억제 요법을 시행한 환자의 추적 관찰을 위하여 일반혈액

검사 및 골수 검사를 시행하였으며, 골수이식술 후 X/Y 소식자를 이용한 FISH법 또는 PCR-VNTR (variable number of tandem repeats)법을 이용하여 이식 성공 여부를 추적 관찰하였다.

결 과

1. 재생불량성빈혈에 관찰되는 염색체 이상의 빈도 및 종류

57명의 재생불량성빈혈 환자 중 염색체 이상은 10명(17.5%)에서 관찰되었다(Table 1). 염색체 이상의 종류는 8번 삼염색체(trisomy 8)가 3예로 가장 빈도가 높았으며, 8:21 상반전위(reciprocal translocation), 16번 염색체 역위(inversion), 8번과 9번 삼염색체가 함께 관찰되었던 경우가 각각 1예씩 관찰되었다(Fig. 1, 2). t(8:21) 및 inv(16)은 급성골수구성백혈병 및 골수 이형성증후군에서 흔히 관찰되는 염색체 이상이므로 골수천자 슬라이드를 재검사하여 이형성 소견이 없음을 확인하였다. inv(16) 증례의 경우 진단 당시 및 33개월 후 추적 관찰시에도 전형적인 재생불량성빈혈의 골수 소견을 보였으며 t(8:21) 증례의 경우 보존적 치료 후 혈액 검사 소견이 호전되어 퇴원하였고, 두 증례 모두 혈액종양의 소견이 없었던 점 등을 종합하여 두 증례를 재생불량성빈혈로 진단하였다. 8번과 9번 삼염색체가 동시에 관찰되었던 증례(patient 1)는 처음에 혈소판감소증을 주소로 내원하여 골수 검사상 무거핵구성혈소판감소증(amegakaryocytic thrombocytopenia) 진단받고, 2개월 후 시행한 골수 검사 결과 재생불량성빈혈로 진단되었던 증례로서, 무거핵구성혈소판감소증 진단시 관찰되었던 것과 동일한 염색체 이상이 재생불량성빈혈로 진행된 골수 검체에서도 지속적으로 관찰되었다. 그 외에 혈액종양에서 비특이적으로 관찰될 수 있는 염색체 이상으로 4:14, X:19 상반전위, 10번 염색체 단완의 결실, 10번 염색체 소실이 각각 1예씩 관찰되었다. 10명의 환자 중 3예는 골수이식, 3예는 면역억제요법, 나머지는 수혈, 항생제 투여 등 보존적 요법을 시행하였다. 면역억제요법을 시행한 3예는 모두 치료에 반응을 보였으나, 진단 당시 및 면역억제요법 시행 후 염색체 검사에서 지

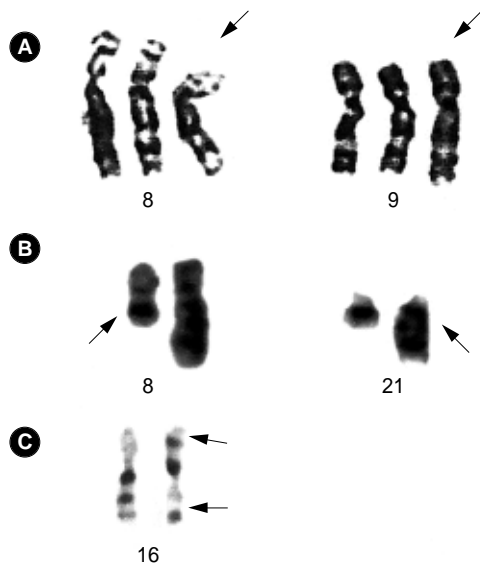


Fig. 1. Representative partial karyotypes of aplastic anemia patients with chromosomal abnormalities. (A) 48,XX,+8,+9 (patient 1), (B) 46,XY,t(8:21)(q22;q22) (patient 2), (C) 46,XY,inv(16)(p13.1q22) (patient 3).

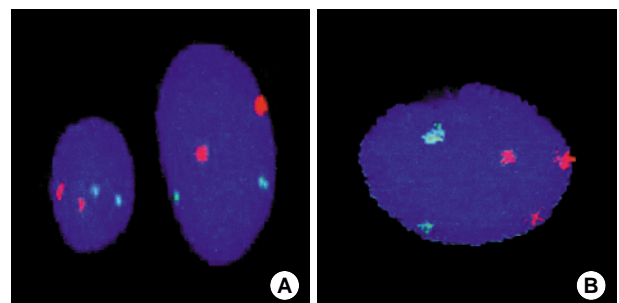


Fig. 2. Interphase FISH analysis with CEP 8 (red) and CEP 7 (green). (A) Normal control; two red and green signals, (B) Trisomy 8 (patient 10); three red and two green signals.

속적인 8번 삼염색체를 보였던 1예(patient 2)는 진단 4년만에 골수이형성증후군으로 진행되었다. 골수이식을 시행한 3예 중 2예는 이식에 성공하여 완전관해되었으나, FISH 검사에 의해 8번 삼염색체가 검출되었던 1예(patient 10)에서 골수이식 148일만에 재발하여 두번째 골수이식을 시행받았다.

2. FISH 결과

혈액질환이 없는 15예의 골수 검체를 대상으로 산출된 7번 염색체 소실 및 8번 염색체 획득에 대한 정상 한계치는 각각 6.8% (평균 3.2, 표준편차 1.2), 1.2% (평균 0.3, 표준편차 0.3)였다. FISH를 시행한 18예의 재생불량성빈혈 환자 중 1예(patient 10)에서 8번 삼염색체가 간기세포의 2.5%에서 검출되었다(Fig. 2).

3. 재생불량성빈혈 환자군의 치료 경과

57명의 환자 중 9명은 골수이식, 14명은 면역억제요법, 5명은 oxymetholone으로 치료하였으며, 나머지 환자에서는 보존요법을 시행하였다. 면역억제제 및 oxymetholone으로 치료한 19명의 환자 중 3명을 제외한 환자에서 치료에 대한 반응을 보였으며, 골수이식을 시행한 9명 중 재발한 1예(patient 10)를 제외한 8명의 환자는 이식에 성공하였다.

고 찰

본 연구 결과 후천성 재생불량성빈혈에서 염색체 이상의 빈도는 17.5%로서 이전의 보고들에 비하여 비교적 높은 빈도를 보였다[13, 14]. 염색체 이상의 종류 중 가장 빈도가 높았던 것은 8번 삼염색체로 이는 골수이형성증후군, 급성골수구성백혈병에서 흔히 관찰되는 염색체 이상이다. 특히 주목할 만한 것은 지금까지 보고된 바 없었던 t(8;21) 및 inv(16)와 같이 de novo로 발생하는 급성골수구성백혈병에 특이성을 가진 염색체 이상이 관찰되었다는 점이다. 물론 이러한 염색체 이상이 흔히 급성골수구성백혈병에서 관찰되는 것에 비하여 클론수가 적었으며, 진단 당시 질병의 중증도나 치료 성적과 직접적인 연관성은 없는 것으로 생각되었지만, 염색체 이상의 특이성을 고려할 때 지속적인 이차성 유전적 결함에 의해 골수구성 혈액 종양으로 진행될 가능성이 있다고 생각된다. 특히 재생불량성빈혈 환자에서 G-CSF를 투여할 경우, 면역억제제 투여 또는 질병 자체에 의해서 면역체계에 이상을 초래한 상태에서 클론성 염색체 이상을 가진 소수의 세포가 G-CSF에 의해 증식됨으로써 혈액종양으로 전환되는 빈도가 증가될 수 있다고 보고되고 있다[7]. 그러므로 위와같이 계열 특이성을 가진 염색체 이상이 관찰되는 경우 G-CSF 투여 및 면역억제 요법 시행 후 추적 관찰이 중요한 것으로 생각된다. 실제로, 본 연구 결과 지속적인 8번 삼염색체를 보였던 환자에서, 면역억

제제 투여시 혈액검사 결과는 호전되었음에도 불구하고 진단 4년만에 골수이형성증후군으로 전환된 증례를 관찰할 수 있었다.

저세포성 골수이형성증후군은 골수 소견 및 임상 양상 등에서 재생불량성빈혈과 감별을 요하는 혈액 질환으로서 두 질환 모두 말초혈액의 범혈구감소증과 골수의 세포 충실도 감소를 특징으로 한다. 그러나 저세포성 골수이형성증후군은 재생불량성빈혈에 비하여 급성백혈병으로 전환되는 비율이 높아 치료 및 예후 판정을 위하여 감별 진단이 필요하다. 두 질환의 가장 중요한 감별점은 골수세포의 이형성 유무이다. 즉, 저세포성 골수이형성증후군의 경우 적혈구계열만 아니라 거핵세포 및 과립구계의 이형성을 특징으로 하며, 재생불량성빈혈에 비하여 저세포성 정도는 심하지 않으면서 종종 골수섬유화증을 동반하게 된다. 일부 보고에서는 클론성 염색체 이상이 있는 경우 골수이형성증후군으로 진단하여야 한다는 주장도 있다[20]. 그러나 특징적인 골수이형성증후군의 골수 소견을 보이는 경우 3년 이내에 급성백혈병으로 전환되는 비율이 23-82%로 높는데 비하여, 골수이형성을 보이지 않는 경우는 재생불량성빈혈과 유사한 9% 정도였다고 보고된 바 있다[22]. 또한, 진단 당시 정상 핵형을 보이면서 면역억제제에 반응을 보인 재생불량성빈혈의 경우에도 염색체 이상을 보이는 증례들이 보고되고 있어[23, 24], 염색체 이상만으로 전형적인 재생불량성빈혈을 골수이형성증후군으로 진단하기는 어렵다. 그러므로 본 연구에서는 골수이형성을 보이지 않으면서 심한 세포충실도 감소를 특징으로 하는 전형적인 재생불량성빈혈 환자를 대상으로 하였다.

8번 삼염색체를 가진 4예 중 골수이형성증후군, 이차성 급성골수구성백혈병 등에서 관찰될 수 있는 9번 삼염색체가 동반된 경우가 1예 있었다. 이 증례는 무거핵구성혈소판감소증으로 진단받은 후 2개월만에 재생불량성빈혈로 전환된 경우로서, 무거핵구성혈소판감소증 진단시 관찰되었던 염색체 이상이 재생불량성빈혈로 전환된 후 지속적으로 관찰되었다. 무거핵구성혈소판감소증은 비교적 드물게 관찰되는 혈액질환으로서 약 19% 정도에서 재생불량성빈혈로 전환될 수 있는 것으로 보고되어 있다[25]. 클론성 염색체 이상은 매우 드문 것으로 알려져 있으며, 염색체 이상이 관찰될 경우 일반적으로 골수이형성증후군으로의 진행을 예측할 수 있다고 보고되어 왔다[26-28]. 본 증례는 염색체 이상을 가진 무거핵구성혈소판감소증에서 재생불량성빈혈로 진행된 첫 증례로 생각된다. 무거핵구성혈소판감소증은 재생불량성빈혈에 비하여 세포충실도가 유지되어 염색체분석을 위한 골수세포를 얻기 용이하므로, 골수이형성증후군 및 재생불량성빈혈로의 진행 여부를 판단하는데 세포유전학적 검사가 도움이 될 것으로 생각된다. 위에서 언급한 계열 특이성을 가진 염색체 이상 이외에 t(4;14), t(X;19), del(10), 10번 염색체 소실 등의 무작위 염색체 이상이 4예에서 관찰되었다. t(X;19)는 분석된 7개의 증기세포에서 모두 관찰되었으므로 선천성 염색체 이상을 감별하기 위하여 유사 분열 물질을 사용하여 T 림프구를 자극하는 말초혈액 염색체 검사를 추천하였으나 환자의 추적 관찰이 불가능하여 시행하지 못

하였다. 10번 염색체 소실이 관찰되었던 증례의 경우 이 염색체 이상을 가진 클론과는 별개로 Y 염색체 소실을 가진 세포가 6개 관찰되었는데 이와같이 다른 염색체 이상이 동반되지 않은 Y 염색체 소실은 병적인 상태를 반영하기보다는 일종의 노화 현상으로 알려져 있다. 재생불량성빈혈에서 10번 염색체 이상 및 t(4;14)의 임상적 의의는 알려진 바 없으나 7번 염색체 소실과 마찬가지로 재생불량성빈혈에서 관찰되는 유전적 불안정성을 반영하는 것으로 생각되었다.

저자들은 재생불량성빈혈에서 관찰되는 이러한 염색체 이상 또는 불안정성이 독성물질 및 약물 대사에 관여하는 glutathion S-transferase 유전자 결실과 관련되어 있음을 보고한 바 있다[29]. 그러므로 환경물질에 반응하는 환자의 선천적인 유전적 민감성과 이러한 유전적 다형성에 의해 유발되는 골수세포의 후천적 염색체 이상이 재생불량성빈혈의 발생에 있어서 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다.

요 약

배경 : 재생불량성빈혈의 일부는 클론성 질환의 근거를 보이며, 한국인에서 높은 유병률을 가진 혈액질환임에도 불구하고 아직까지 우리나라에서 세포유전학적 소견에 대해서는 보고된 바 없었다. 그러므로 본 연구에서는 후천성 재생불량성빈혈 환자에서 염색체 이상의 빈도 및 종류를 알아보고, 치료효과 및 예후 등 임상 소견과의 관련성을 분석함으로써 재생불량성빈혈에서 관찰되는 클론성과 그 임상적 의의를 알아보고자 하였다.

방법 : 원인 불명의 후천성 재생불량성빈혈 환자 57명으로부터 얻은 골수 검체를 대상으로 염색체검사를 시행하였으며, 분석 가능한 분열중기 세포를 얻을 수 없거나, 5개 미만의 세포만이 분석 가능했던 18예에 대하여 재생불량성빈혈에서 가장 검출 빈도가 높은 것으로 보고되어 있는 8번 삼염색체 및 7번 단일염색체 선별을 위하여 형광동소조합법을 시행하였다.

결과 : 57명의 재생불량성빈혈 환자 중 염색체 이상은 10명 (17.5%)에서 관찰되었다. 염색체 이상의 종류는 8번 삼염색체가 3예로 가장 빈도가 높았으며, 8;21 상반전위, 16번 염색체 역위, 8번과 9번 삼염색체가 함께 관찰되었던 경우가 각각 1예씩 관찰되었다. 그 외에 혈액종양에서 비특이적으로 관찰될 수 있는 염색체 이상이 4예 있었다. 10명의 환자 중 3예는 골수이식, 3예는 면역억제요법, 나머지는 수혈, 항생제 투여 등 보존적 요법을 시행하였다. 면역억제요법을 시행한 3예는 모두 치료에 반응을 보였으나, 진단 당시 및 면역억제요법 시행 후 염색체 검사에서 지속적인 8번 삼염색체를 보였던 1예는 진단 4년만에 골수이형성증후군으로 진행되었다.

결론 : 한국인 재생불량성빈혈 환자에서 비교적 높은 빈도의 염색체 이상이 관찰되었다. 지속적인 염색체 이상을 가진 재생불량성빈혈 환자에서 골수이형성증후군으로 진행된 증례가 관찰되었

으며, 8번 삼염색체, t(8;21) 및 inv(16)과 같이 골수구성백혈병에서 흔히 관찰되는 염색체 이상의 빈도가 높았던 점으로 볼 때, 이러한 염색체 이상을 가진 재생불량성빈혈 환자에서 계열 특이성을 가진 혈액 종양으로 진행될 가능성이 높은 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Storb R. *Aplastic anemia*. *J Intraven Nurs* 1997; 20: 317-22.
2. Young NS. *Acquired aplastic anemia*. *JAMA* 1999; 282: 271-8.
3. Foucar K, ed. *Bone marrow pathology*. Chicago: ASCP Press, 1995: 75-8.
4. Hashino S, Imamura M, Tanaka J, Kobayashi S, Musashi M, Kasai M, et al. *Transformation of severe aplastic anemia into acute myeloblastic leukemia with monosomy 7*. *Ann Hematol* 1996; 72: 337-9.
5. Jameel T, Anwar M, Abdi SI, Saleem M, Ahmad PA, Khattak MF. *Aplastic anemia or aplastic preleukemic syndrome?* *Ann Hematol* 1997; 75: 189-93.
6. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, Tsuchida M, Imashuku S, Ohta S, et al. *Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia*. *Blood* 1997; 90: 1009-13.
7. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K, et al. *Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults*. *Br J Haematol* 1998; 103: 297-303.
8. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. *Late clonal disease of treated aplastic anemia*. *Semin Hematol* 2000; 37: 91-101.
9. Raghavachar A, Janssen JW, Schrezenmeier H, Wagner B, Bartram CR, Schulz AS, et al. *Clonal hematopoiesis as defined by polymorphic X-linked loci occurs infrequently in aplastic anemia*. *Blood* 1995; 86: 2938-47.
10. Mikhailova N, Sessarego M, Fugazza G, Caimo A, De Filippi S, van Lint MT, et al. *Cytogenetic abnormalities in patients with severe aplastic anemia*. *Hematologica* 1996; 81: 418-22.
11. La Starza R, Matteucci C, Crescenzi B, Criel A, Selleslag D, Martelli MF, et al. *Trisomy 6 is the hallmark of a dysplastic clone in bone marrow aplasia*. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 105: 55-9.
12. Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, Hows JM, Gordon-Smith EC, Marsh JC. *Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy*. *Br J Haematol* 1999; 104: 271-4.
13. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Ramberg R, Doney K, Sale GE, et al. *Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia*. *Exp Hematol* 1987; 15: 1134-9.
14. Tichelli A, Socie G, Marsh J, McCann S, Hows J, Schrezenmeier H,

- et al. Cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. BMT 1996; 7(Suppl. 1): 268a.*
15. Young NS. *The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. Blood 1992; 79: 1385-92.*
16. Ueda H, Tashiro S, Kojima S, Tanaka K, Eguchi M, Ueda K, *et al. Instability of chromosome 7 in colony forming cells of patient with aplastic anemia. Int J Hematol 1999; 70: 13-9.*
17. Ball SE, Gibson FM, Rizzo S, Tooze JA, Marsh JCW, Gordon-Smith C. *Progressive telomere shortening in aplastic anemia. Blood 1998; 91: 3582-92.*
18. Mitelman F, ed. *ISCN(1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Basel: S. Karger; 1995.*
19. Thurston VC, Ceperich TM, Vance GH, Heerema NA. *Detection of monosomy 7 in bone marrow by fluorescence in situ hybridization. A study of Fanconi anemia patients and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 1999; 109: 154-60.*
20. Barrett J, Sauntharajah Y, Mollidrem J. *Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or disease linked by a common pathophysiology? Semin Hematol 2000; 37: 15-29.*
21. Jenkins RB, Le Beau MM, Kraker WJ, Borell TJ, Stalboerger PG, Davis EM, *et al. Fluorescence in situ hybridization: a sensitive methods for trisomy 8 detection in bone marrow specimens. Blood 1992; 70: 3307-15.*
22. Fohlmeister I, Fischer R, Modder B, Rister M, Schaefer HE. *Aplastic anemia and the hypocellular myelodysplastic syndrome: histomorphological, diagnostic and prognostic features. J Clin Pathol 1985; 38: 1218-24.*
23. Tichelli A, Gratwohl A, Wuersch A, Nissen C, Speck B. *Antilymphocyte globulin for myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1988; 68: 139-40.*
24. Young NS and Maciejewski J. *The pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med 1997; 336: 1365-72.*
25. King JA, Elkhaila MY, Latour LF. *Rapid progression of acquired amegakaryocytic thrombocytopenia to aplastic anemia. South Med J 1997; 90: 91-4.*
26. Xue Y, Zhang R, Guo Y, Gu J, Lin B. *Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia purpura with a philadelphia chromosome. Cancer Genet Cytogenet 1993; 69: 51-6.*
27. Hallett JM, Martell RW, Sher C, Jacobs P. *Amegakaryocytic thrombocytopenia with duplication of part of the long arm of chromosome 3. Br J Haematol 1989; 71: 291-2.*
28. Geissler D, Thaler J, Konwalinka G, Peschel C. *Progressive preleukemia presenting amegakaryocytic thrombocytopenic purpura: association of the 5q- syndrome with a decreased megakaryocytic colony formation and a defective product of Meg-CSF. Leuk Res 1987; 11: 731-7.*
29. Kyung-A Lee, Sun Hee Kim, Hee Yeon Woo, Young Joon Hong, Hyoun Chan Cho. *Increased frequencies of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) null genotypes in Korean patients with acquired aplastic anemia. Blood 2001 (in press).*